Vergleichende Experimental-Untersuchungen

über die

Stärke der narkotischen Wirkung einiger

Sulfone, Säureamide und Glycerinderivate

(aus dem pharmakologischen Laboratorium in Marburg i. H.)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät zu Marburg i. H.

vorgelegt von

Daniel Diehl
approb. Arzt.

7. Juli 1894

Marburg i. H.

Vergleichende

Experimental-Untersuchungen

über die

Stärke der narkotischen Wirkung einiger

Sulfone, Säureamide und Glycerinderivate

(aus dem pharmakologischen Laboratorium in Marburg i. H.)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
zu Marburg i. H.

vorgelegt von

Daniel Diehl
approb. Arzt.

7. Juli 1894

Marburg i. H.

Druck von Gebrüder Knauer in Frankfurt a. M.

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/vergleichendeexp0000vari

Baumann und Kast veröffentlichten in der „Zeitschrift für physiologische Chemie“ Band 14, 1890 Versuche „über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen“. Die Resultate ihrer Untersuchungen wurden in folgenden Sätzen ausgedrückt: Die Sulfone, welche den Organismus unzersetzt passieren, sind wirkungslos; unter den Disulfonen, welche durch den Stoffwechsel zerlegt werden, sind nur diejenigen wirksam, welche Äthylgruppen enthalten; die Intensität der Wirkung der einzelnen Disulfone ist durch die Zahl der in ihnen enthaltenen Äthylgruppen bedingt.

Diese Angaben waren wichtig genug, um nach andern Methoden geprüft zu werden. Baumann und Kast hatten zu ihren Experimenten Hunde benutzt, denen sie die meist in warmer Milch gelöste Substanz per os eingaben. Die Methode hat ihre Mängel: Die Resorptionsfähigkeit des Darmtraktus ist nicht bei jedem Hunde die gleiche; man erfährt nicht, wann und wieviel und was der Versuchshund gefressen hat, die Füllung des Magens zur Zeit des Versuches wird also außer acht gelassen; die Substanzen verhalten sich wegen ihrer verschiedenen Löslichkeit verschieden gegen die Resorption; sie passieren den Organismus mit verschiedener Schnelligkeit, die Dauer und Konzentration ihrer Wirkung ist mithin verschieden. So wertvoll also die Angaben von Baumann und Kast auch sind, so ist das Material, welches den Versuchen zur Grundlage diente, doch zu individuell verschieden, als daß ein gleichmäßiges Resultat hätte erzielt werden können. Ich dachte zunächst daran, die Lösungen meinen Versuchstieren, Tauben und Kaninchen, subkutan zu injizieren. Aber es zeigte sich bald, daß die geringe Löslichkeit der Sulfone in Wasser und die Unmöglichkeit, die

Substanzen in erkaltetem Öl oder Glycerin zu halten, ein kaum überwindliches Hindernis für die Injektionsmethode bildete. Da lenkte Herr Prof. Dr. Hans Meyer (dessen weitgehender freundlicher Hilfe bei meiner Arbeit ich hier mit tief empfundener Dankbarkeit gedenke) meine Aufmerksamkeit auf die Froschlarven, die sogenannten Kaulquappen. Diese Tiere konnte ich direkt in die Lösungen setzen.

Zur Untersuchung benutzte ich äquivalente Lösungen, indem ich von den Normalmolekularlösungen ausging. Diese bildet man, indem man das Molekulargewicht einer Substanz in Grammen abwiegt und die erhaltene Menge Substanz in 1000 ccm Wasser löst. Wiegt man den hundertsten Teil des Molekulargewichts ab und löst in 1000 ccm Wasser, so erhält man eine $^1/_{100}$ Normalmolekularlösung, welche ich der Kürze halber mit *NL* mir erlaube zu bezeichnen. Demnach ist *NS* = $^1/_{100}$ Molekulargewicht von Sulfonal in 1000 ccm Wasser gelöst, 5 *NS* = $^1/_{20}$ Molekulargewicht in 1000 ccm Wasser gelöst, $^1/_4$ *NS* = $^1/_{400}$ Molekulargewicht von Sulfonal in 1000 ccm Wasser gelöst.

Bei den Disulfonen war die *NL* im allgemeinen als Grenze der Löslichkeit anzusehen. Ich ging also von der Einhundertstel-Normallösung, als der höchsten Konzentration, die ich durchschnittlich anwandte, aus.

Der Anfang meiner Versuche fiel in die Zeit, da die Kaulquappen auszuschlüpfen beginnen, so daß mir Material in genügender Menge zur Verfügung stand.

Ich habe nun viele Vorversuche mit den Tierchen gemacht, bis ich Natur, Bewegungsart und Lebensweise derselben überschaute und imstande war, Normen aufzustellen, welche verschiedene Grade der Betäubung charakterisierten. Als ich dann zu den Hauptversuchen überging, fand ich, daß die Tierchen mit fast maschineller Sicherheit die einzelnen Stadien der Einwirkung präzisierten. Ich gewann auf diese Weise die Möglichkeit, meine Versuche mit einer gleichartigen Materie anzustellen. — Zu näherem Verständnis meiner Experimente halte ich für nötig, einige Vorbemerkungen zu machen.

Die geeignetste Größe der Kaulquappen ist ungefähr 1,5 cm inclusive Schwanz. Sie wiegen dann 0,02—0,03 g. Man bewahrt sie in reinem Brunnenwasser auf, das einmal mindestens in der Woche durch frisches ersetzt werden muß. Gefüttert werden die Tierchen mit Fleischpulver oder Fleischstückchen. Die Kaulquappen sind bei Sonnenschein mobiler als bei schlechtem Wetter. Sie sind dann in einem fortwährenden Schwänzeln begriffen. Oft kommen sie an die Oberfläche des Wassers, um Luft abzugeben, oder um sich zu sonnen. Von Zeit zu Zeit lassen sie sich an den Boden des Gefäßes gleiten und bleiben sekundenlang ruhig liegen. Hierbei liegen sie im Gleichgewicht auf dem Bauch. Doch sieht man sie manchmal auf der Seite liegen, ebenso beim Schwimmen, wo diese Haltung wohl durch die bedeutende Geschwindigkeit, mit der sie dabei vorwärts gleiten, und die dazu notwendige Anstrengung bedingt wird. Die Kaulquappen, deren Zentralnervensystem bereits dreigeteilt ist, sind sehr feinfühlig gegen bewegtes Wasser. Doch muß die Bewegung eine zusammengesetzte sein. Einfaches Klopfen am Glase beachten sie nicht, weil die Wellenbewegung, welche dadurch veranlaßt wird, zu geringfügig ist. Schüttelt man das Glas, so kommt das Wasser in solchen Aufruhr, daß man das Verhalten der Tiere nicht beobachten kann. Leises Drehen des Glases beeinflußt die Tiere auch nicht. Dreht man dagegen mit einem kurzen Ruck, so folgt daraus eine genügend starke Wellenbewegung, um die Tierchen blitzschnell unter starkem Schwänzeln in die Tiefe eilen zu lassen. Befinden sie sich bereits am Boden des Glases, so schwänzeln sie eilfertig an den Wänden desselben rundum. Es kommt manchmal vor, daß sie erst nach zwei- bis dreimaligem Drehen des Glases reagieren; ich gewöhnte mich daher daran, stets zwei oder drei ruckartige Drehungen hintereinander auszuführen. Gesunde Tiere reagieren stets darauf. Als Ursache der Reaktion habe ich eine Störung des Gleichgewichts und wohl auch Reizung der Haut durch den Anprall der Wellen angenommen und fand, daß das bewegte Wasser der minimalste Reiz ist, auf den die Tiere reagieren.

Gegen Berührung sind sie wenig empfindlich. Wenigstens an Kopf und Leib konnte ich sie mit einem Draht streicheln, ohne daß sie entflohen. Die geringste Quetschung, der leiseste Druck aber erregt bei ihnen das lebhafteste Verlangen, sich zu entfernen. Am empfindlichsten ist der Schwanz und dieser am meisten in der Mitte und gegen die Spitze. Wenn die Tiere in vollster Betäubung am Boden liegen, so sind sie, so lange das Leben noch nicht in Gefahr ist, immer noch gegen Quetschung empfindlich. Sind sie allerdings tot, oder im Begriff zu sterben, so wirkt der Insult vergeblich.

An die Luft aus dem Wasser heraus gebracht, fühlen sich die Kaulquappen sehr unbehaglich. Das beginnende Austrocknen ruft eine heftige Reaktion hervor. Werden die Tiere auf Filtrierpapier gelegt, so vertrocknen sie durch die Wirkung der Luft und des saugenden Stoffs innerhalb einiger Sekunden. Das Tierchen wird undurchscheinend, an der äußeren Schicht weißlichgrau, der Kopf wird faltig, der Schwanz runzelt sich. Sehr schnell beteiligt sich der ganze Körper an dieser durchgreifenden Veränderung, es bleibt ein lebloses graues Klümpchen. — Biegt man das Ende eines Drahtes zu einer Öse, so hat man ein Instrument, welches man zum Herausheben der Tiere aus dem Wasser benutzen kann. Bei gesunden Tieren mißglückt der Versuch immer. Sobald die Tiere den Draht fühlen, entfernen sie sich eilig unter starken Schlägen des Schwänzchens. Der Versuch glückt nur, wenn die Tiere betäubt sind. Treiben sie dann an der Oberfläche des Wassers, so kann man leicht mit der Öse von unten her über das Schwänzchen gleiten. Liegen sie am Boden, so drängt man sie sanft an der Glaswand empor und sucht mit der Öse unter sie zu kommen. Dabei muß man sich einigermaßen geschickt erweisen, denn losgelassen sinken die Tiere sofort mit dem Kopf nach unten und müssen in einem zweiten Versuch gezwungen werden, den Kopf oben zu behalten. Sind die Tiere in dem erwünschten Stadium, so lassen sie sich in der Öse langsam an die Oberfläche des Wassers bringen und bleiben in derselben hängen, wenn man

sie vorsichtig aus dem Wasser hebt, indem das Schwänzchen über die Öse nach oben klappt. Ist die Betäubung nicht vollkommen, so erfolgt eine Reaktion auf den Luftreiz durch einen Schwanzschlag, welcher das Tier aus der Öse gleiten läßt. Gelang es trotzdem, das Tier herauszuheben, so zuckt es wiederholt. — Hier möchte ich anfügen, daß es die Wirkung des zu untersuchenden Mittels stört, wenn man zu häufig allerlei Beweglichkeitsprüfungen mit den Tieren anstellt. Sie schütteln die beginnende Schläfrigkeit ab, werden wieder ganz mobil, und stören dadurch die Genauigkeit der Beobachtung. Am besten macht man, wie ich that, längere Versuchsreihen, so daß das einzelne Tierchen seltener von der Prüfung betroffen wird, und gewöhnt sich daran, aus der ganzen Haltung des Tieres Schlüsse zu ziehen, ohne es jedesmal zu reizen. Zu diesem Zweck sind allerdings längere Beobachtung gesunder Tiere und zahlreiche Vorversuche nicht zu umgehen.

Die Kaulquappen sind, solange sie von Wasser umgeben sind, ungemein widerstandsfähig. Aus der tiefsten Betäubung wachen sie, in frisches Wasser gesetzt, bald auf und zappeln nach einigen Minuten lebhaft umher. Ich habe einige Tierchen tagelang in den stärksten Tetronallösungen aufbewahrt, ohne daß ihr Schlaf ein definitiver geworden wäre. Ich habe Dutzende in flacher Schale durch galvanische Schläge — indem ich die Elektroden im Wasser unmittelbar über sie hielt — betäubt. Dabei schlagen sie einigemal heftig mit dem Schwanz nach beiden Seiten, um dann schlaff gekrümmt an die Elektroden zu sinken. Ich hielt die Tierchen für tot, wurde aber eines besseren belehrt, als ich sie in demselben Wasser nach einiger Zeit ganz lebendig dahinschwänzeln sah.

Das Verhalten der Kaulquappen war bei jeder der von mir untersuchten Substanzen das gleiche. Viele Versuche zeigten mir, daß der Anfang der Wirkung stets in einer Abschwächung der Sensibilität, welche sich dadurch documentierte, daß die Tiere nicht mehr auf Drehen des Glases reagierten, die Höhe der Wirkung aber in fast vollständigem Erloschensein der Sensibilität bestand, ein Zustand, den ich

daran erkannte, daß die Tiere sich widerstandslos mittelst der Drahtöse aus dem Wasser heben ließen. Da die Abschwächung und das Erloschensein der Sensibilität mit untrüglicher Sicherheit bei jedem Mittel das Initium und die Akme der Wirkung markierten, so nannte ich sie Stadium minimaler und Stadium maximaler Wirkung oder kurzweg Minimal- und Maximalstadium.

Die Art und Weise, wie sich das Anschwellen der Wirkung vom Minimal- zum Maximalstadium im Benehmen der Kaulquappen äußerte, war folgende: Die Tiere haben das Minimalstadium passiert und werden bequemer, träger. Die Beweglichkeit läßt nach. Wenn die Tiere sich vorwärts bewegen, ist es nur für eine kurze Strecke, und sie zappeln unbehilflicher, matter. Das Gleichgewicht wird nur schwer bewahrt, und schaukeln sie an der Oberfläche oder liegen sie auf dem Grunde, so nehmen sie Seitenlage ein. Sodann hört die Fähigkeit zu schwänzeln ganz auf. Bewegen sich die Tiere, so geschieht es mit einem langsamen, kräftigen Schlag des Schwänzchens. — Hier glaube ich bei verschiedenen Substanzen beobachtet zu haben, daß die Bewegungen des Schwanzes merkwürdig entschieden und kräftig waren, indem die Schwanzspitze sich wie krampfhaft bis zum Mäulchen bog. — Immer träger und seltener werden nun die Bewegungen. Die Tiere liegen schließlich regungslos, und nur, wenn man sie mit dem Draht an die Glaswand anpreßt, raffen sie sich zu energischem Fluchtversuch auf. Die Versuche, sie mit der Öse aus dem Wasser zu heben, mißlingen noch. Die Einwirkung der Luft belebt sie für einen Moment, und ein Schwanzdruck läßt sie entschlüpfen. Aber allmählich wird die Betäubung vollständiger. Nur ein Druck auf das Ende des Schwänzchens läßt die Tiere noch emporschnellen, sonst sind sie empfindungslos geworden. Jetzt lassen sie sich mit dem Draht aus dem Wasser heben. In der Öse liegen sie als ein glänzendes, durchscheinendes, schwärzlich schimmerndes kleines Knäuel. Der Kopf hängt in der Öse, und der Schwanz ist neben ihm emporgeschlagen. Das Maximalstadium ist erreicht.

Da Versuche mit ungemischter *NL* von Tetronal, Trional, Sulfonal eine fast momentane Wirkung ergaben, versuchte ich Initium und Akme der Wirkung zu dosieren. Zu dem Zwecke füllte ich 21 Gläser mit je 100 ccm Wasser und fügte bestimmte Mengen der *NL* und zwar 5 ccm 10, 20, 30, 40 bis 200 ccm hinzu. Ich erhielt dadurch Verhältniszahlen 100 : 5 bis 100 : 200, fixierte die Zeit des Eintritts vom Minimal- und Maximalstadium und konnte die gefundenen quantitativen Tabellen dann bequem mit einander vergleichen.

Die Vorzüge dieser Untersuchungsart sind offenbar. Die Tiere bewegen sich in der zu prüfenden Flüssigkeit, sie sind von allen Seiten von derselben umgeben. Die Haut der Kaulquappen entbehrt der äußeren Lederhautschichten und ist deshalb ein ausgezeichnetes Resorptions- und Diffusionsorgan. Zudem besitzen die Tiere in der Größe von 1,5 cm nur Kiemen. So wird die Flüssigkeit unverändert mit den Flächen der Atmungsfransen in Verbindung gebracht und auch dort durch Diffusion in den Körper aufgenommen. Diese Art der Aufnahme der Substanz in die Blutbahn ist ganz unabhängig von der Resorptionsfähigkeit des Magens.

Die Daten, welche ich für Minimal- und Maximalstadium bei der Einwirkung der einzelnen Disulfone gewonnen habe, erlaube ich mir hier, nach den Hauptversuchen geordnet, anzufügen. In diesen Tabellen ist in der ersten Kolumne das Mischungsverhältnis von 100 Teilen Wasser zu n Teilen der $^1/_{100}$ Normallösung angegeben; setzt man die letztere gleich 1, so ergiebt sich als Konzentration für die Mischungen $\frac{n}{100+n}$ oder bequemer $1-\frac{100}{100+n}$; also beispielsweise $100\,H_2O+80\,(NL) = 1-\frac{100}{180} = 0{,}444\ldots\,(NL) = 0{,}444$.

In den graphischen Darstellungen geben die Ordinaten in dieser Weise die Konzentration, bezogen auf eine $^1/_{100}$ Normallösung als Einheit, an.

Protokoll vom 26. April 1894.

Beginn der Beobachtung: 3^{00} Uhr.
Ende der Beobachtung: 5^{00} Uhr.

Mischungsverhältnis	Minimalstadium: Zeit des Eintritts	Minimalstadium: Zeitdauer in Minuten	Maximalstadium: Zeit des Eintritts	Maximalstadium: Zeitdauer in Minuten
$^{100}H_2O/_{200}$ NS	3^{15}	15	4^{25}	85
$^{100}/_{190}$	3^{20}	20	4^{35}	95
$^{100}/_{180}$	3^{22}	22	4^{50}	110
$^{100}/_{170}$	3^{25}	25	—	—
$^{100}/_{160}$	3^{35}	35	—	—
$^{100}/_{150}$	"	"	—	—
$^{100}/_{140}$	3^{40}	40	—	—
$^{100}/_{130}$	3^{50}	50	—	—
$^{100}/_{120}$	3^{55}	55	—	—
$^{100}/_{110}$	"	"	—	—
$^{100}/_{100}$	4^{00}	60	—	—
$^{100}/_{90}$	4^{10}	70	—	—
$^{100}/_{80}$	4^{20}	80	—	—
$^{100}/_{70}$	4^{30}	90	—	—
$^{100}/_{60}$	4^{35}	95	—	—
$^{100}/_{50}$	—	—	—	—
$^{100}/_{40}$	—	—	—	—
$^{100}/_{30}$	—	—	—	—
$^{100}/_{20}$	—	—	—	—
$^{100}/_{10}$	—	—	—	—
$^{100}/_{5}$	—	—	—	—

Protokoll vom 22. April 1894.

Beginn der Beobachtung: 4^{20} Uhr.
Ende der Beobachtung: 6^{30} Uhr.

Mischungsverhältnis	Minimalstadium: Zeit des Eintritts	Minimalstadium: Zeitdauer in Minuten	Maximalstadium: Zeit des Eintritts	Maximalstadium: Zeitdauer in Minuten
$^{100}H_2O/_{200}$ NZr	Momentan		Bis zu	Binnen
$^{100}/_{190}$	"		4^{30}	10
$^{100}/_{180}$	"		"	"
$^{100}/_{170}$	4^{21}	1	4^{32}	12
$^{100}/_{160}$	4^{22}	2	4^{33}	13
$^{100}/_{150}$	"	"	"	"
$^{100}/_{140}$	4^{23}	3	"	"
$^{100}/_{130}$	"	"	4^{35}	15
$^{100}/_{120}$	4^{24}	4	"	"
$^{100}/_{110}$	"	"	4^{40}	20
$^{100}/_{100}$	"	"	"	"
$^{100}/_{90}$	4^{25}	5	4^{45}	25
$^{100}/_{80}$	4^{30}	10	"	"
$^{100}/_{70}$	4^{35}	15	4^{55}	35
$^{100}/_{60}$	"	"	5^{00}	40
$^{100}/_{50}$	"	"	5^{15}	55
$^{100}/_{40}$	4^{40}	20	5^{30}	70
$^{100}/_{30}$	4^{45}	25	$^{100}/_{25}$ 5^{40}	80
$^{100}/_{20}$	4^{55}	35	—	—
$^{100}/_{10}$	5^{25}	65	—	—
$^{100}/_{5}$	5^{42}	82		

Bemerkung. Sämtliche Tiere zeigen, sobald sie über das Minimalstadium hinaus sind, bei Insulten eine starke Energie der Schwanzschläge.

Protokoll vom 27. April 1894.

Beginn der Beobachtung: 11^{00} Uhr.
Ende der Beobachtung: 1^{00} Uhr.

Mischungsverhältnis	Minimalstadium: Zeit des Eintritts	Minimalstadium: Zeitdauer in Minuten	Maximalstadium: Zeit des Eintritts	Maximalstadium: Zeitdauer in Minuten
$^{100}H_2O/_{200}$ NZZ	Momentan		Momentan	
$^{100}/_{190}$	"	Innerhalb	11^{05}	5
$^{100}/_{180}$	"	"	"	"
$^{100}/_{170}$	"	"	11^{06}	6
$^{100}/_{160}$	"	"	"	"
$^{100}/_{150}$	"	"	11^{07}	7
$^{100}/_{140}$	"	"	"	"
$^{100}/_{130}$	"	"	11^{10}	10
$^{100}/_{120}$	"	"	"	"
$^{100}/_{110}$	"	"	11^{12}	12
$^{100}/_{100}$	"	"	"	"
$^{100}/_{90}$	"	"	11^{15}	15
$^{100}/_{80}$	"	"	11^{18}	18
$^{100}/_{70}$	"	"	11^{20}	20
$^{100}/_{60}$	"	"	"	"
$^{100}/_{50}$	11^{05}	5	11^{25}	25
$^{100}/_{40}$	11^{10}	10	11^{33}	33
$^{100}/_{30}$	11^{12}	12	11^{40}	40
$^{100}/_{20}$	11^{18}	18	12^{00}	60
$^{100}/_{10}$	11^{24}	24	$^{100}/_{15}$ 12^{15}	75
$^{100}/_{5}$	11^{36}	36	—	—
$^{100}/_{2}$	12^{55}	115	—	—

Bemerkung. Sämtliche Tiere zeigen, sobald sie über das Minimalstadium hinaus sind, bei Insulten gesteigerte Energie der Schwanzschläge, doch nicht in dem Mass, wie bei Trional.

Nachdem ich die Untersuchung dieser drei Disulfone abgeschlossen hatte, prüfte ich einige der anderen Disulfone, welche Baumann und Kast in den Kreis ihrer Experimente gezogen hatten. Leider verfügte ich nur über ganz geringe Quantitäten der einzelnen Substanzen und mußte mich bei den meisten mit einmaligen Versuchen begnügen. Die Mischungen mußte ich aus Sparsamkeitsrücksichten auf wenige Kubikcentimeter beschränken. Deshalb wählte ich 5 ccm Wasser als Grundlage und goß hinzu je $2^1/_2$, 4, 5, $5^1/_2$ 6, $6^1/_2$, $7^1/_2$, $8^1/_2$, 9, $9^1/_2$, 10 ccm der Lösung. Die Resultate der Untersuchung dieser anderen Disulfone stelle ich der Übersichtlichkeit wegen in einer Tabelle zusammen. Die Zahlen bedeuten die Nummern, welche die Substanzen in der Veröffentlichung der genannten Autoren erhalten haben.

Formel	Minimalstadium	Maximalstadium	Konzentration
No. 3. $CH_2<^{SO_2.C_2H_5}_{SO_2.C_2H_5}$	In konzentrierter Lösung nach 24 Stunden keine Wirkung.		$^1/_{100}$ Normallösung.
No. 5. $CH_3 \atop H>C<^{SO_2.CH_3}_{SO_2.CH_3}$	In längerer Zeit (6 St.) keine Wirkung.		5 H_2O : $2^1/_2$ ccm *NL* „ : 4 „ „ „ : 5 „ „ „ : $5^1/_2$ „ „ „ : 6 „ „ „ : $6^1/_2$ bis „ : 10 ccm „
No. 6. $CH_3 \atop H>C<^{SO_2.C_2H_5}_{SO_2.C_2H_5}$	Minimalst. bei Minut. 5 : 10 nach 40 5 : $8^1/_2$ „ 50 5 : $5^1/_2$ „ 55 5 : 4 „ 90 5 : $2^1/_2$ „ 95	Maximalst. innerhalb 2 St. nicht, nach 6 St. überall eingetreten.	5 H_2O : $2^1/_2$ ccm *NL* „ : 4 „ „ „ : 5 „ „ „ : $5^1/_2$ „ „ „ : 6 „ „ „ : $6^1/_2$ „ „ „ : 7 bis „ : 10 ccm „
No. 8. $C_2H_5 \atop H>C<^{SO_2.C_2H_5}_{SO_2.C_2H_5}$	b. 5 : 10 nach 30 M. „ 5 : $8^1/_2$ „ 50 „ „ 5 : $7^1/_2$ „ 55 „ „ 5 : $5^1/_2$ „ 60 „ „ 5 : $2^1/_2$ „ 75 „	innerhalb 2 St. nicht, nach 6 St. überall eingetreten.	5 H_2O : $2^1/_2$ ccm *NL* „ : 4 „ „ „ : 5 „ „ „ : $5^1/_2$ bis „ : 10 ccm „
No. 9. $CH_3 \atop CH_3>C<^{SO_2.CH_3}_{SO_2.CH_3}$	Innerhalb 6 St. keine Wirkung. Nach 24 Std. ist das Minimalstadium überschritten. Nach 48 Std. keine weitere Wirkung, auch nicht in gesättigter Lösung, entsprechend 4,6 *NL*.		wie vorher.

Die Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. in Elberfeld, welche bereitwilligst die erwähnten Sulfone zur Verfügung gestellt hatten, hatten ihrer Sendung einige noch nicht untersuchten Sulfone beigefügt, welche ich ebenfalls meiner Methode unterwarf. Auch diese waren nur in ganz geringen Mengen vorhanden, sodaß die Untersuchung in der oben beschriebenen Beschränkung vorgenommen werden mußte. Zwei Substanzen waren so schwer löslich, daß ich mit $^1/_4$ und $^1/_3$ *NL* operieren mußte, während ich in einem Falle nach einem Vorversuch 5 *NL* anwandte.

Ich erhielt folgende Resultate:

No. 10. { Diaethylsulfonmethyl-brommethan, } $\begin{matrix}Br\\CH_3\end{matrix}>C<\begin{matrix}SO_2\,.\,C_2H_5\\SO_2\,.\,C_2H_5\end{matrix}$

wurde untersucht in den Mischungen: 5 H_2O : $2^1/_2$, 4, 5, $5^1/_2$, 6, $6^1/_2$, 7, $7^1/_2$, 8, $8^1/_2$, 9, $9^1/_2$, 10 ccm der $^1/_{100}$ Normallösung, entsprechend 0,333 bis 0,667 *NL*. Innerhalb 3 Minuten war in sämtlichen Mischungen Minimal-, innerhalb 8 Minuten in sämtlichen Mischungen Maximalstadium eingetreten.

No. 11. Triaethylsulfonmethylmethan, $CH_3\,.\,C\begin{matrix}SO_2\,.\,C_2H_5\\SO_2\,.\,C_2H_5\\SO_2\,.\,C_2H_5,\end{matrix}$

untersucht wie No. 10, zeigte Minimalstadium in den Mischungen: 5 H_2O : 10 *NL* nach 30 Minuten, 5 : 8 nach 45 Minuten, 5 : 7 nach 55 Minuten. Diese Substanz wurde bereits von Laves (cf. Arch. d. Pharmacie, B. 229, Heft 6) untersucht und als unwirksam bezeichnet. Ein Maximalstadium wurde binnen 6 Stunden von mir nicht beobachtet.

No. 12. { Diisopropylsulfon-dimethylmethan, } $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>C<\begin{matrix}SO_2-CH<\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\\SO_2-CH<\begin{matrix}CH_3\\CH_3,\end{matrix}\end{matrix}$

untersucht in Mischung von 5 H_2O : $2^1/_2$, 4, 5, $5^1/_2$, 6, $6^1/_2$, $7^1/_2$, 8, $8^1/_2$, 9, $9^1/_2$, 10 ccm einer $^1/_{20}$ Normallösung, entsprechend 1,665 bis 3,335 *NL*, zeigte nach 3 Minuten Minimal-, nach 15 Minuten Maximalwirkung in allen Mischungen.

No. 13. { Diisobutyldimethylmethan, } $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>C<\begin{matrix}SO_2.CH_2.CH<\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\\SO_2.CH_2.CH<\begin{matrix}CH_3\\CH_3,\end{matrix}\end{matrix}$

untersucht in den Mischungen: 5 H_2O : $2^1/_2$, 4, 5, $5^1/_2$ etc. bis 10 ccm einer $^1/_{400}$ Normallösung, entsprechend 0.083 bis 0,167 *NL*, zeigte Minimalstadium überall nach 7 Minuten. Maximalstadium binnen 2 Stunden nirgends.

No. 14. { Diisoamylsulfondimethylmethan, } $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>C<\begin{matrix}SO_2.C_5H_{11}\\SO_2.C_5H_{11},\end{matrix}$

löste sich in kaltem Wasser fast gar nicht. Die Lösung hatte keine Wirkung.

No. 15. { Tetraäthysulfondimethyläthan } $\begin{matrix}CH_3—C<\begin{matrix}SO_2.C_2H_5\\SO_2.C_2H_5\end{matrix}\\|\\CH_3—C<\begin{matrix}SO_2.C_2H_5\\SO_2.C_2H_5,\end{matrix}\end{matrix}$

untersucht in den Mischungen: 5 H_2O : $2^1/_2$, 4, 5, $5^1/_2$, 6, $6^1/_2$ bis 10 ccm einer $^1/_{300}$ Normallösung, entsprechend 0,111 bis 0.222 *NL*, zeigte Minimalstadium bei 5 : 6 = 0,182 *NL* binnen 15 Minuten, bei 5 : $2^1/_2$ = 0,111 *NL* binnen 35 Minuten, Maximalstadium bei 5 : 5,5 = 0,175 *NL* binnen 50 Minuten.

Nachdem ich die Untersuchungen an Kaulquappen beendet hatte, wollte ich die Wirkungsweise der Disulfone an Fröschen studieren. Es gelang mir aber nicht, auf dem Wege der subkutanen Injektion einigermaßen brauchbare Resultate zu erhalten, da, wie bereits erwähnt, stärkere Konzentrationen der Disulfone im Wasser nicht möglich sind und Formamid, worin die Sulfone mehr oder weniger leicht löslich sind, für Frösche selbst ein starkes Gift ist. Da machte ich gelegentlich die Beobachtung, daß Frösche, wenn ich entsprechend der Kaulquappenmethode ihre Hautresorption in Anspruch nahm, präcise den Einwirkungen der Narkotica unterlagen. Ich begann sofort mit geeigneten Vorversuchen und schloß daran größere Versuchsreihen an. Die Vorbereitungen waren dieselben. Ich goß in die Gläser je 100 ccm Wasser und fügte eine bestimmte Menge der zu untersuchenden *NL*, mit 10 ccm beginnend und mit 200 ccm endend hinzu. Die Ver-

hältniszahlen reduzierte ich derart, daß in jedem Glase circa 100—150 ccm Flüssigkeit war. Darauf wurde der Frosch installiert und das Glas so bedeckt, daß das Tier nicht entwischen konnte und doch der Luftzutritt nicht behindert war. Ich erreichte das, indem ich je drei Gläser auf einen Teller aneinander rückte und zusammen mit einem Brettchen bedeckte.

Auffallend ist, daß die Disulfone fast in derselben Verdünnung und in fast derselben Zeit eine gleiche Wirkung auf Frösche ausüben wie auf Kaulquappen.

Die Wirkung tritt ebenso präzise ein und ist viel gleichmäßiger, als es bei der subkutanen Injektion der Fall zu sein pflegt. Die Resorptionsfläche der Haut des Frosches ist eben viel größer als diejenige, welche bei der Injektion in einen Lymphsack zur Verfügung steht; infolgedessen wird eine größere Giftmenge dem Gehirn zugeführt und eine mächtigere Wirkung erzielt. Die Wirkung ist eine gleichmäßige, da die Ausscheidungen des Frosches in die umgebende Flüssigkeit abgesetzt werden und die Menge der Substanz, welche wirklich durch Zersetzung verloren geht, nur sehr unbedeutend sein kann. Die Konzentration wird also nur unwesentlich verändert, und der Frosch ist der steten gleichmäßigen Wirkung einer bestimmten Menge Substanz unterworfen.

Das Gebahren des gesunden Frosches im Glase und das Benehmen des kranken verfolgte ich mit Aufmerksamkeit und erlaube mir hier meine Beobachtungen wiederzugeben.

Die Stellung des Frosches im Glase richtet sich nach der Höhe der ihn umgebenden Flüssigkeit. Am liebsten sitzt er mit dem hinteren Körperende auf dem Glasboden, die gespreizten Zehen an die Wände des Glases gestemmt. Augen und Nasenlöcher hält er über Wasser. Sobald der Frosch in den Zwinger hineingesetzt worden ist, untersucht er ihn genau, indem er nach oben zu entkommen sucht und, wenn das nicht gelingt, sich im Glase umdreht, um sich über die untere Begrenzung des Raumes zu orientieren. Hat er sich einige Zeit mit Fluchtversuchen vergebens abgequält, so wird er ruhiger. Besonders ältere, ausgewachsene Frösche

bewahren dann gern einen gewissen Stoizismus und sind deshalb im Experiment jungen Tieren vorzuziehen, welche sich nur schwer der Beschränkung ihrer Freiheit fügen und durch unbändige Bewegungen leicht allerlei kleines Unheil anrichten und die Beobachtung stören. Hat der Frosch sich beruhigt, so nimmt er eine möglichst behagliche Stellung ein und überläßt sich nach einigen laut geäußerten Protesten der Wirkung des Hypnotikums. Der Frosch läßt im Glase drei Töne hören: das bekannte quarrende Koax, ein leises Schnalzen und einen Laut, der wie unterdrücktes Gemurr klingt. Die Augen, welche, während der Frosch munter ist, weit geöffnet sind und ihre breiten, glänzenden, goldgelben Ränder zeigen, bekommen einen matten Blick. Die ovale oder runde Pupille wird schlitzförmig, und von Zeit zu Zeit werden die Augen von der von unten nach oben schließenden, halbdurchsichtigen, weißgrauen Lidmembran teilweise bedeckt. Die Haltung des Frosches wird schlaffer, und der Zeitpunkt tritt ein, wo es möglich ist, den Oberkörper des Frosches, indem man mit einem Glasstäbchen vorsichtig auf die Brust drückt, nach hinten zu beugen, ohne daß er sich dagegen wehrt. Der gesunde Frosch leidet das durchaus nicht, er macht energische Abwehrbewegungen und kehrt sofort in seine nach vorn übergebeugte Haltung zurück. Der schläfrige verharrt dagegen einige Momente regungslos in der aufgezwungenen Stellung. — Die Wirkung der Substanz wird stärker. Nimmt man den Frosch aus dem Glas und legt ihn auf den Rücken, so bleibt er einige Momente in dieser Lage. Aber schnell kehrt das Bewußtsein zurück — er macht kräftige Umkehrbewegungen. Kneift man ihn oder ärgert man ihn durch sonstige Insulte, so trifft der Frosch wohlgeordnete Anstalten zu eiligem Rückzuge. Er kann noch hüpfen. Bei vorgeschrittener Narkose wird die Fähigkeit zu hüpfen immer mehr beschränkt. Der Frosch bleibt bewegungslos in ziemlich aufrechter Haltung sitzen. Kneift man ihn, so macht er Abwehrbewegungen. Verstärkt man den Reiz, so sucht der Frosch durch Kriechen zu entkommen. Kneift man während

des Kriechens, so macht er einen kurzen, unbehilflichen Sprung. Später wird er ganz betäubt. Nimmt man ihn aus dem Glase, so läßt er die Beine hängen, was ein gesunder Frosch nur dann thut, wenn man ihn unter den Armen kräftig anfaßt. Die Augen sind halb eingesunken. Sind sie von der Lidmembran bedeckt, so werden sie bei der Berührung nicht mehr eingezogen. Der Frosch sieht entweder angeschwellt aus und fühlt sich prall an, oder er ist ganz schlaff und welk. Legt man ihn auf den Rücken, so bleibt er solange ohne Bewegung liegen, bis die austrocknende Luft einen stärkeren Hautreiz verursacht. Dann erfolgen Bewegungen, erst langsam und schwach, dann kräftiger. Die Pausen zwischen den Zuckungen werden aber immer größer, die Intensität der Bewegungen nimmt wieder ab und der Frosch liegt wieder regungslos. Taktile Reize bleiben resultatlos, chemische sind von Reflexbewegungen gefolgt, welche aber verspätet erfolgen. Doch treffen diese Bemerkungen nicht überall zu. Legt man den Frosch auf den Bauch, so liegt er, ohne sich stützen zu können, platt da. Geht die Betäubung in Tod über, so ist das Herz in Kontraktion.

Die erste sichtbare Wirkung, die „Gleichgültigkeit des Frosches gegen seine Haltung", welche ich prüfen konnte, ohne das Tier aus dem Glase nehmen zu müssen, bezeichnete ich als „minimale Wirkung", ähnlich wie bei den Kaulquappen; die vollständige Bewußtlosigkeit des Tieres faßte ich als „maximale Wirkung" auf und fixierte wieder den Eintritt des Stadiums der minimalen und des Stadiums der maximalen Wirkung oder kurz des Minimalstadiums und des Maximalstadiums. Das letale Stadium bei Kaulquappen und Fröschen durch äußere Symptome zu bestimmen, ist fast unmöglich. Bei Kaulquappen könnte man den Eintritt des Todes vermuten, wenn sie undurchscheinend werden, aber auch dabei habe ich in einigen Fällen eine Wiederbelebung gesehen. Sind sie aber wirklich tot, so können Ursachen vorgelegen haben, die man nicht einmal ahnt, und bei denen wohl eine eigentliche Giftwirkung nicht in Betracht kommt. Ebenso

bei Fröschen. Bei diesen kann man den Tod annehmen, wenn die Längsleitung für Elektrizität aufgehoben ist. Nichtreagieren auf konzentrierte Essigsäure kann vorkommen, ohne daß sie tot sind. Auch unerklärliche Todesursachen kommen bei Fröschen in Betracht. So habe ich bei einer Substanz, welche weder in *NL* noch in 10 *NL* ein Maximalstadium bewirken konnte, trotzdem den Tod von vier jungen Fröschen nach $1^1/_2$ Stunden beobachtet. Die Haltung derselben war eigentümlich: Die Arme waren über der Brust gekreuzt, die Oberschenkel rechtwinklig abduziert, die Unterschenkel fest an die Oberschenkel gezogen, die Pfoten rechtwinklig zum Unterschenkel gestellt, die Zehen etwas gespreizt. Bauch war stark eingezogen. Die Haut runzlich, das Maul etwas geöffnet.

Die gefundenen Daten gebe ich, tabellarisch geordnet, auf folgender Seite (20) wieder.

Von den übrigen Sulfonen, welche ich auf Kaulquappen hatte wirken lassen, war es mir möglich

$$\begin{matrix} Br \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\!\begin{matrix} SO_2 . C_2H_5 \\ SO_2 . C_2H_5 \end{matrix} \quad \text{und} \quad \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\!\begin{matrix} SO_2 - CH\!<\!\!\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \\ SO_2 \quad CH\!<\!\!\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \end{matrix}$$

in den dünnsten Mischungen, wie sie der Vorrat gerade noch gestattete, zu untersuchen. Die erstere Substanz erreichte das Minimalstadium noch in der Mischung 100 ccm H_2O : 6 ccm *NL* in 65 Minuten, die letztere in der Mischung 100 ccm H_2O : 8 ccm *NL* in 56 Minuten.

Die Disulfone Trional und Tetronal bewirkten bei einem Teil der Frösche Krämpfe. Diese begannen mit Zuckungen in einem Unterschenkel, die sich auf den Oberschenkel fortpflanzten. Dann beteiligte sich auch das andere Bein daran. Der übrige Körper blieb ruhig, schlaff, auch die Arme blieben vollkommen unberührt. Die Krämpfe traten ein um den Zeitpunkt maximaler Wirkung der Substanz. Sie machten oft den Eindruck zweckmäßiger Bewegungen mit der Tendenz aus der Flüssigkeit zu entfliehen. Nahm ich den Deckel vom

Protokoll vom 18. Mai 1894.
Beginn der Beobachtung: 2^{45} Uhr.
Ende der Beobachtung: 5^{00} Uhr.

Mischungsverhältnis	Minimalstadium: Zeit des Eintritts	Minimalstadium: Zeitdauer in Minuten	Maximalstadium: Zeit des Eintritts	Maximalstadium: Zeitdauer in Minuten
$^{100}H_2O/_{200}$ NTr	2^{51}	5	3^{10}	24
$^{100}/_{190}$	„	„	3^{11}	25
$^{100}/_{180}$	„	„	„	„
$^{100}/_{170}$	„	„	3^{20}	34
$^{100}/_{160}$	„	„	„	„
$^{100}/_{150}$	„	„	„	„
$^{100}/_{140}$	„	„	3^{24}	38
$^{100}/_{130}$	3^{02}	16	„	„
$^{100}/_{120}$	„	„	„	„
$^{100}/_{110}$	„	„	3^{30}	44
$^{100}/_{100}$	„	„	3^{36}	50
$^{100}/_{90}$	„	„	3^{45}	59
$^{100}/_{80}$	3^{07}	21	3^{51}	65
$^{100}/_{70}$	„	„	4^{15}	89
$^{100}/_{60}$	„	„	4^{26}	100
$^{100}/_{50}$	„	„	4^{44}	118
$^{100}/_{40}$	„	„	5^{02}	136
$^{100}/_{30}$	3^{14}	28	—	—
$^{100}/_{20}$	3^{25}	39	—	—
$^{100}/_{10}$	3^{34}	48	—	—
$^{100}/_{5}$	3^{51}	65	—	—

Bemerkung. Die taktilen Reflexe sind sehr stark erhöht, die chemischen gemindert. Minimalstadium unter 100:5 wurde nicht beobachtet. $^{100}/_{30}$ erreichte nach 150 Minuten noch das Maximalstadium. Es traten Krämpfe auf.

Protokoll vom 21. Mai 1894.
Beginn der Beobachtung: 3^{35} Uhr.
Ende der Beobachtung: 6^{40} Uhr.

Mischungsverhältnis	Minimalstadium: Zeit des Eintritts	Minimalstadium: Zeitdauer in Minuten	Maximalstadium: Zeit des Eintritts	Maximalstadium: Zeitdauer in Minuten
$^{100}H_2O_{200}$ NS	3^{50}	15	6^{05}	150
$^{100}/_{190}$	„	„	„	„
$^{100}/_{180}$	3^{50}	15	„	„
$^{100}/_{170}$	3^{51}	16	„	„
$^{100}/_{160}$	3^{56}	21	6^{20}	165
$^{100}/_{150}$	4^{11}	36	—	—
$^{100}/_{140}$	4^{26}	51	—	—
$^{100}/_{130}$	„	„	—	—
$^{100}/_{120}$	„	„	—	—
$^{100}/_{110}$	4^{45}	70	—	—
$^{100}/_{100}$	„	„	—	—
$^{100}/_{90}$	„	„	—	—
$^{100}/_{80}$	4^{51}	76	—	—
$^{100}/_{70}$	5^{00}	85	—	—
$^{100}/_{60}$	5^{07}	92	—	—
$^{100}/_{50}$	—	—	—	—
$^{100}/_{40}$	—	—	—	—
$^{100}/_{30}$	—	—	—	—
$^{100}/_{20}$	—	—	—	—
$^{100}/_{10}$	—	—	—	—
$^{100}/_{5}$	—	—	—	—

Bemerkung. Nach 2 Stunden war bis 100:160 die Narkose soweit erreicht, dass die Tiere einige Sekunden auf dem Rücken liegen blieben. Dann begannen zweckmässige Bewegungen und nach einiger Zeit hatten die Tiere sich herumgedreht.

Protokoll vom 23. Mai 1894.
Beginn der Beobachtung: 9^{10} Uhr.
Ende der Beobachtung: 12^{00} Uhr.

Mischungsverhältnis	Minimalstadium: Zeit des Eintritts	Minimalstadium: Zeitdauer in Minuten	Maximalstadium: Zeit des Eintritts	Maximalstadium: Zeitdauer in Minuten
$^{100}H_2O/_{200}$ NTr	Momentan		9^{30}	20
$^{100}/_{190}$	„		9^{33}	23
$^{100}/_{180}$	9^{13}	3	9^{36}	26
$^{100}/_{170}$	„	3	9^{38}	28
$^{100}/_{160}$	9^{15}	5	9^{40}	30
$^{100}/_{150}$	„	5	9^{41}	31
$^{100}/_{140}$	9^{16}	6	9^{43}	33
$^{100}/_{130}$	9^{17}	7	„	„
$^{100}/_{120}$	„	„	9^{44}	34
$^{100}/_{110}$	9^{18}	8	9^{46}	36
$^{100}/_{100}$	„	„	„	„
$^{100}/_{90}$	9^{19}	9	9^{47}	37
$^{100}/_{80}$	„	„	„	„
$^{100}/_{70}$	9^{20}	10	9^{48}	38
$^{100}/_{60}$	„	10	9^{49}	39
$^{100}/_{50}$	9^{21}	11	9^{50}	40
$^{100}/_{40}$	9^{23}	13	$9^{51\frac{1}{2}}$	$41\frac{1}{2}$
$^{100}/_{30}$	9^{24}	14	9^{56}	46
$^{100}/_{20}$	9^{25}	15	9^{59}	49
$^{100}/_{10}$	9^{28}	18	—	—
$^{100}/_{5}$	9^{35}	25	—	—

Bemerkung. Starke Konzentrationen erzeugen Krämpfe. Die taktilen Reflexe sind stark erhöht, die chemischen verlangsamt.

Glase, so wurde manchmal der Frosch durch die Heftigkeit der Zuckungen aus dem Glase geschleudert und fiel zu Boden oder blieb auf dem Glasrande hängen. In beiden Fällen hörten die Zuckungen auf. Die taktilen Reflexe waren bei denselben Disulfonen gesteigert. Nahm ich den Frosch aus dem Glase und drückte ihn etwas stärker unter den Armen, so zog er die Beine plötzlich an. Dasselbe trat ein, wenn ich leise mit dem Finger auf den Leib oder die Oberschenkel drückte; wenn ich mit der Pinzette die Haut des Schenkels oder des Bauches kniff; wenn ich beim Hinlegen des Frosches mit seinen Beinen stärker die Tischkante streifte oder den Frosch auf den Rücken fallen ließ.

Hier am Ende der Versuche mit den Disulfonen halte ich eine Besprechung der Baumann- und Kastschen Schlüsse für angemessen:

1. Baumann und Kast behaupten: Nur die im Organismus zersetzbaren Substanzen wirken. Dagegen sprechen meine Kaulquappenversuche, welche darthun, daß bei einigen Disulfonen die Wirkung fast momentan eintritt, obschon diese Körper chemisch sehr stabil und indifferent sind. Ferner ist dagegen einzuwenden, daß Kaulquappen, die lange Zeit — 24 Stunden und mehr — in einer Sulfonlösung narkotisiert gelegen haben, in reines Wasser gesetzt nach wenigen Minuten erwachen. Es folgt daraus, daß das in ihnen narkotisch wirkende Gift von ihnen sehr schnell eliminiert oder vernichtet wird. Da die Narkose in der Sulfonlösung anhält, muß das eliminierte Gift immer wieder durch neu aufgenommenes ersetzt worden sein, d. h., wenn es sich um ein aus den Sulfonen entstehendes Zersetzungsprodukt handelte, müßte nach kurzer Zeit die ganze Sulfonmenge oder ein merklicher Teil zersetzt worden sein. Man findet aber noch nach tagelangem Aufenthalt der Tiere in der Lösung die Masse des Sulfons nicht merklich verändert.

2. Baumann und Kast behaupten ferner: Bei den zersetzten Substanzen sind nur die wirksam, welche Äthylgruppen enthalten, die andern nicht. Allerdings wurde von mir in Übereinstimmung mit Baumann und Kast gefunden, daß No. 3 und No. 5 unwirksam sind. No. 9 dagegen fand ich im Gegensatz zu ihnen, wenn auch nur schwach, wirksam; desgleichen No. 11 im Gegensatz zu Laves (Arch. d. Pharm. 229). Andererseits fand ich No. 12: diisopropylsulfonmethylmethan und ebenso das: diisobutylsulfondimethylmethan (No. 13) recht wirksam: zu einem quantitativen Vergleich genügen meine wenigen Versuche nicht. Mir scheint daher, daß die Äthylgruppen nicht direkt an der narkotischen Wirkung beteiligt sind.
3. Damit würde auch der Gegensatz stimmen, in dem meine Versuche zu der Behauptung von Baumann und Kast stehen, daß die Stärke der Wirkung proportional der Zahl der Äthylgruppen in den Sulfonen sind; ich fand vielmehr, daß von annähernd gleicher Stärke waren:

	Im Minimalstadium:	Im Maximalstadium:
Sulfonal	$100 : 200 = 0{,}667 \,.\, NL$;	$100 : 200 = 0{,}667 \,.\, NL$
Trional	$100 : 60 = 0{,}375 \,.\, NL$;	$100 : 25 = 0{,}200 \,.\, NL$
Tetronal	$100 : 25 = 0.200 \,.\, NL$;	$100 : 15 = 0{,}130 \,.\, NL$

und das gleich zu erwähnende

Salicylamid $100 : 100 = 0.500 \,.\, NL$; $100 : 75 = 0.429 \,.\, NL$.

Zur deutlichen Übersicht über die Intensität der Wirkungen habe ich auf den beiliegenden Tafeln die Eintrittszeiten der Minimal- und Maximalwirkungen bei den verschiedenen Konzentrationen als Diagramme eingetragen.

Im Anschluß an diese Untersuchung über die Sulfone habe ich zum orientierenden Vergleich mit ihnen einige anderen Substanzen herangezogen, welche die Äthylgruppe gar nicht enthalten und über deren alkoholartige narkotische Wirkung im hiesigen pharmakologischen Institut von anderer Seite eingehende Untersuchungen gemacht wurden. Hier soll nur die Intensität der Wirkung nach der gleichen Methode, wie

bei den Sulfonen, jedoch nur an Fröschen, verglichen werden. Es sind: Salicylamid, Benzamid, Monochlorhydrin, Triacetin, Glycerinäther. Die Daten, Salicylamid und Benzamid betreffend, habe ich in Folgendem zusammengestellt.

Salicylamid $C_6H_4.OH.CO.NH_2$ **Benzamid** $C_6H_5.CO.NH_2$

Protokoll vom 24. Mai 1894.

Beginn der Beobachtung: 10^{15} Uhr. Ende der Beobachtung: 1^{00} Uhr.

Mischungsverhältnis	Salicylamid				Benzamid			
	Minimalstadium		Maximalstadium		Minimalstadium		Maximalstadium	
	Zeit des Eintritts	Zeitdauer in Minuten	Zeit des Eintritts	Zeitdauer in Minuten	Zeit des Eintritts	Zeitdauer in Minuten	Zeit des Eintritts	Zeitdauer in Minuten
$^{100}H_2O/_{200\,NL}$	Momentan		10^{40}	25	10^{45}	30	—	—
$^{100}/_{190}$	„		10^{42}	27	10^{55}	40	—	—
$^{100}/_{180}$	„		„	„	„	„	—	—
$^{100}/_{170}$	10^{18}	3	10^{45}	30	11^{00}	45	—	—
$^{100}/_{160}$	„	„	„	„	„	„	—	—
$^{100}/_{150}$	10^{20}	5	10^{47}	32	11^{05}	50	—	—
$^{100}/_{140}$	„	„	„	„	„	„	—	—
$^{100}/_{130}$	10^{23}	8	10^{48}	33	11^{08}	53	—	—
$^{100}/_{120}$	„	„	„	„	11^{10}	55	—	—
$^{100}/_{110}$	10^{26}	11	10^{50}	35	11^{20}	65	—	—
$^{100}/_{100}$	10^{29}	14	10^{51}	36	—	—	—	—
$^{100}/_{90}$	10^{31}	16	10^{55}	40	—	—	—	—
$^{100}/_{80}$	10^{35}	20	11^{02}	48	—	—	—	—
$^{100}/_{70}$	10^{37}	22	12^{15}	100	—	—	—	—
$^{100}/_{60}$	10^{40}	25	—	—	—	—	—	—
$^{100}/_{50}$	10^{42}	27	—	—	—	—	—	—
$^{100}/_{40}$	„	„	—	—	—	—	—	—
$^{100}/_{30}$	10^{43}	28	—	—	—	—	—	—
$^{100}/_{20}$	10^{45}	30	—	—	—	—	—	—
$^{100}/_{10}$	10^{47}	32	—	—	—	—	—	—
$^{100}/_{5}$	10^{50}	35	—	—	—	—	—	—

Bemerkungen.

Die taktilen Reflexe sind bei Salicylamid fast vollständig erloschen, die chemischen herabgesetzt. In der Betäubung halten die Tiere die Zehen nicht gespreizt, wie bei den Disulfonen. Benzamid wurde zur Kontrolle in einer 10 *NL* angefertigt. Der Versuchsfrosch war nach 40 Minuten unfähig sich umzudrehen, da dem Anschein nach die Arme gelähmt waren. Mit den Beinen machte er heftige Bewegungen. Dasselbe war nach 77 Minuten der Fall. Ueberhaupt benahmen sich die Benzamidfrösche sehr unruhig. Vier derselben gingen ein ohne merkbare Ursache.

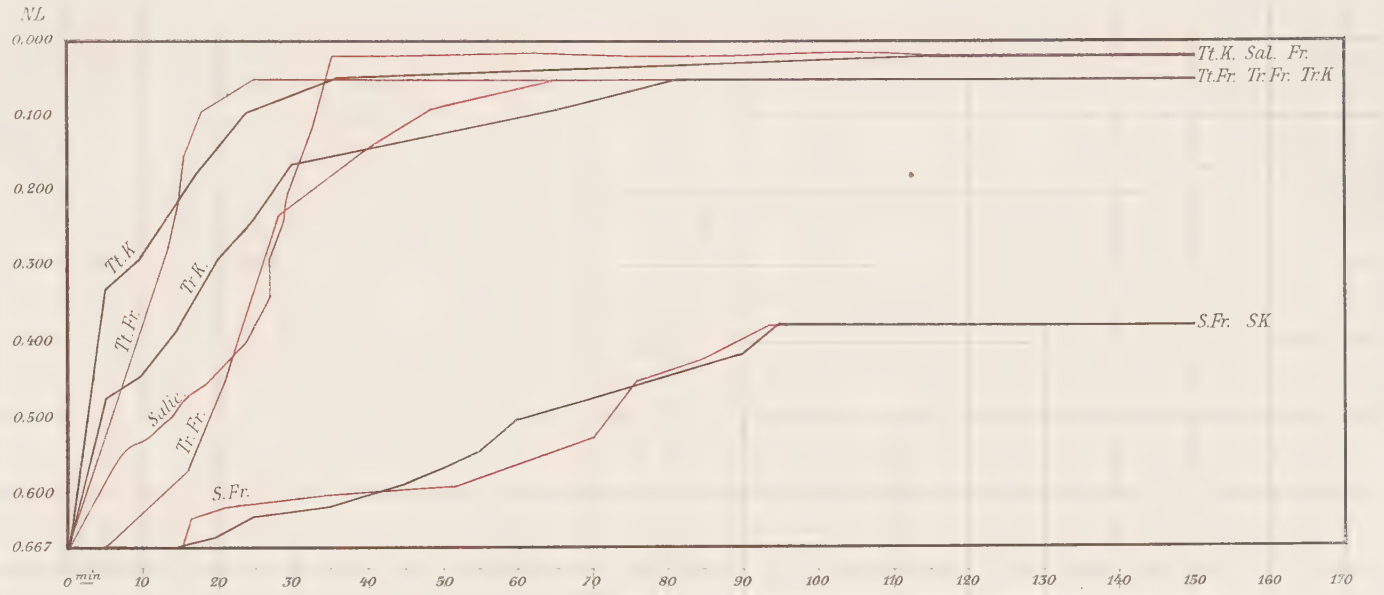
Monochlorhydrin erreichte die Minimalwirkung nur in der stärksten Mischung 100 H_2O : 400 ccm *NL* in 15 Minuten.

Bei Triacetin trat Minimalwirkung in allen Mischungen ein von 10 H_2O : 100 *NL* bis 100 H_2O : 400 *NL* in 55 Minuten.

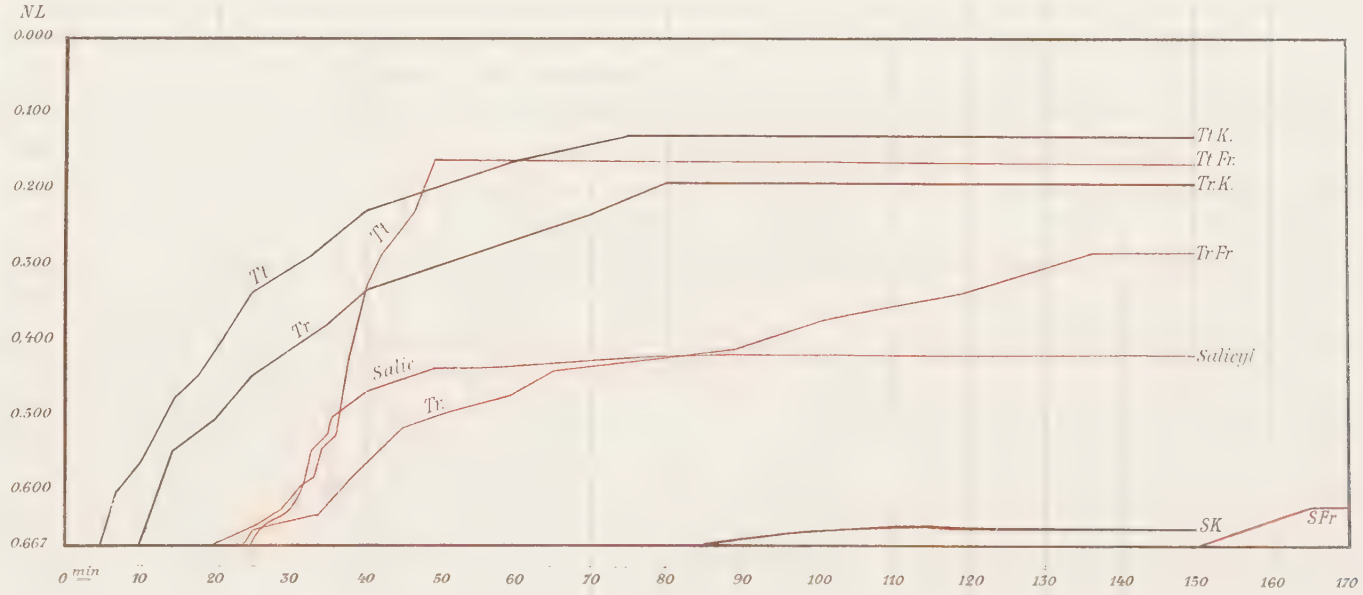
Glycerinäther bewirkte das Minimalstadium in denselben Verhältnissen binnen 80 Minuten.

Eine Maximalwirkung konnte ich bei diesen drei Substanzen nicht beobachten, doch bedürfen diese Versuche noch der Kontrolle, da ich nicht Gelegenheit hatte, Nachprüfungen vorzunehmen.

Graphische Darstellung
des Eintritts der **Minimalstadien** von Tetronal *(Tt)*, Trional *(Tr)*, Salicylamid *(Salic.)* und Sulfonal *(S)*, beobachtet an **Kaulquappen** *(K)* **(schwarze Kurven)** und **Fröschen** *(Fr)* **(rote Kurven).**



Graphische Darstellung
des Eintritts der **Maximalstadien** von Tetronal *(Tt)*, Trional *(Tr)*, Sulfonal *(S)* und Salicylamid *(Salic.)*, beobachtet an **Kaulquappen** *(K)* **(schwarze Kurven)** und **Fröschen** *(Fr)* **(rote Kurven).**



VITA.

Ich, Daniel Heinrich Justus Diehl, ev.-luth. Konfession, Sohn des Lehrers Peter Diehl, wurde am 29. März 1861 zu Dortelweil, Kreis Friedberg, geboren. Vom Herbst 1873 an besuchte ich die Gymnasien zu Gütersloh, Frankfurt a. M., Hanau und erhielt das Zeugnis der Reife zu Dillenburg im Herbst 1884. Ich studierte in Marburg anfangs Geschichte und Philosophie, während ich zugleich meiner Militärpflicht genügte. Vom Herbst 1885 an widmete ich mich der Medizin und hörte bei den Herren Professoren Geheimer Rat Lieberkühn und Wagener. Ich verbrachte darauf ein Semester in Jena, wo ich bei den Herren Professoren Geheimer Rat Geuther, Stahl, Sohncke, ein Semester in Gießen, wo ich bei den Herren Professoren Eckhard, Ludwig, Naumann, Steffahny, und zwei Semester in Würzburg, wo ich bei den Herren Professoren Geheimer Rat Sachs, Kohlrausch, Fick belegte. Nachdem ich in Würzburg das Tentamen physicum gemacht hatte, kehrte ich im Wintersemester 1888/89 nach Marburg zurück, wo ich die Vorlesungen der Herren Professoren Rumpf, Braun, Ahlfeld, Marchand, v. Heusinger, Mannkopff, Meyer, Schmidt-Rimpler, Rubner, Hüter, Külz, Küster, Müller, Uhthoff besuchte. Am 26. Januar 1894 bestand ich daselbst die ärztliche Staatsprüfung, sowie am 22. Februar das Examen rigorosum.